

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/78, 7/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/18823 (43) Date de publication internationale: 29 mai 1997 (29.05.97)
 (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01796 (22) Date de dépôt international: 14 novembre 1996 (14.11.96)		 (81) Etats désignés: brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
 (30) Données relatives à la priorité: 95/13640 17 novembre 1995 (17.11.95) FR		 Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>	
 (71) Déposant: PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).			
 (72) Inventeurs: LAGARDE, Isabelle; 2, résidence les Chaumes, F-31520 Ramonville-Saint-Agne (FR). JEANJEAN, Michel; 17, avenue du Moulin, F-31320 Castanet-Tolosan (FR). FABRE, Bernard; Lieu-dit "Ensemy", F-31450 Belberaud (FR).			
 (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			

(54) Title: COMBINATION OF A MYRTLE EXTRACT AND ANTIFUNGAL AGENTS

(54) Titre: ASSOCIATION EXTRAIT DE MYRTE ET ANTIFONGIQUES

(57) Abstract

A dermatological and/or cosmetic composition containing a myrtle extract combined with an antifungal agent is disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention est une composition dermatologique et/ou cosmétique qui contient un extrait de Myrte associé à un agent antifongique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettone	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

ASSOCIATION EXTRAIT DE MYRTE ET ANTIFONGIQUES

La présente invention se rapporte à des compositions utiles en dermatologie et/ou en cosmétologie et qui possèdent une activité antimicrobienne et plus particulièrement antifongique.

Les antifongiques classiques sont des agents chimiques qui s'opposent à la prolifération des micro-organismes. On peut citer par exemple les dérivés des N-hydroxypyridones, le sel de Zinc du pyridine 1 oxy 2 thiol, le sulfure de sélénium, les conservateurs à spectre antifongique tels que l'acide sorbique, l'acide déhydroacétique d'Octopyrox® et les tensio-actifs dérivés undécyléniques.

Toutefois, parmi les molécules citées, certaines ont un potentiel cytotoxique in vitro, il est donc souhaitable d'abaisser les concentrations nécessaires à l'activité afin de diminuer la cytotoxicité, voire de formuler avec des molécules protégeant l'intégrité des cellules cutanées plus ou moins lésées et enflammées par la présence d'un germe pathogène.

Comme indiqué dans sa demande de brevet français antérieur n° 9506695, la Demandante a mis en évidence qu'un extrait de *Myrtus communis* possédait de manière inattendue une activité antifongique intrinsèque.

Des études microbiologiques complémentaires ont montré que l'extrait de *Myrtus* est capable de potentialiser l'activité antifongique d'autres molécules d'activité similaire.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermatologique et/ou cosmétologique caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte associé à au moins un antifongique actif sur l'agent responsable des pellicules : le *Pityrosporum ovale*.

Ces antifongiques seront avantageusement choisis parmi :

(i) les conservateurs dont le spectre est orienté vers les fongi et particulièrement les levures, tels que l'acide sorbique et l'acide déhydroacétique ;

(ii) les actifs répertoriés comme agents antilevures, tels que la zinc pyrithione et la piroctone-olamine, et

(iii) des tensio-actifs dérivés de l'acide undécylénique, en particulier l'undécylényl sulfosuccinate de sodium ou le monoéthanolamide.

En ce qui concerne la plante, on rappellera tout d'abord que le Myrte, *Myrtus communis*, appartient à la famille des Myrtacées. C'est un arbuste qui peut atteindre 2 à 3 mètres de haut, ses tiges sont irrégulières, sont recouvertes d'une écorce rousse presque lisse. Les feuilles sont 5 opposées, persistantes, coriaces, vert foncé. Le limbe est ovale, aigu au sommet, parsemé de ponctuations glanduleuses translucides, il s'atténue en un très court pétiole.

Les fleurs sont blanches, odorantes et solitaires, portées sur un long pédoncule à l'aisselle des feuilles. Elles s'épanouissent de mai à juillet. Le 10 calice est soudé à l'ovaire dans sa partie inférieure. Il présente 5 divisions triangulaires, étalées, plus courtes que les pétales. La corolle a 5 pétales libres entre eux. Les étamines sont libres et nombreuses. L'ovaire est trioculaire et surmonté d'un style terminé par un stigmate unique. Les 3 loges de l'ovaire renferment chacune de nombreux ovules. Le fruit est une 15 baie charnue, ovoïde, noir bleuâtre à maturité. Il est surmonté des 5 dents persistantes du calice. Il renferme un grand nombre de graines dépourvues d'albumen.

Le Myrte croît indifféremment en terrains calcaires ou silicieux. Il craint le gel et ne s'élève donc pas à une grande altitude. Il est très 20 commun en France sur le littoral méditerranéen, surtout en Provence.

Il habite également l'Europe méridionale, les régions occidentales et méridionales de l'Asie, le Nord de l'Afrique. Le Myrte est surtout utilisé pour sa richesse en huile essentielle présente dans les feuilles mais aussi 25 dans le fruit. Cette essence s'extrait par distillation à la vapeur ou par extraction avec des solvants apolaires comme l'hexane, est de couleur verdâtre et d'odeur agréable. Elle est composée d'eucalyptol, de linalol, géraniol, pinène et limonène et de substances plus spécifiques comme le myrtol et le myrtenol.

Les feuilles renferment également de fortes proportions de tanins, 30 galliques en majorité, 14 % en moyenne, des flavonoïdes (myricétol, kaempferol et leurs dérivés glycosilés), des coumarines (aesculine, aesculétine) et des acides phénoliques.

Les fruits, en plus des huiles essentielles, contiennent une grande quantité de composés polyphénoliques dont une partie est constituée de 35 tanins hydrolysables et condensés. On trouve également des composés phénoliques plus simples comme la quercétine, la patulétine, les acides galliques et ellagiques.

L'extraction de ce végétal peut être mise en oeuvre par différents processus classiques bien connus de l'homme du métier.

Les feuilles et/ou les fruits sont broyés puis extraits par un alcool de C₁ à C₄ ou par un mélange eau-alcool de C₁ à C₄ ou eau-acétone dans des proportions variant de 100-0 à 0-100.

Le rapport plante/solvant varie de 1 à 4 à 1 à 20. L'extraction peut se faire sous agitation ou statiquement. Les températures d'extractions varient de la température ambiante à l'ébullition du solvant d'extraction. La durée d'extraction se situe entre 1 heure et 24 heures.

Une fois l'extraction effectuée, les solutions sont récupérées par filtration ou par essorage. Une seconde extraction reprenant les mêmes paramètres que la première peut être effectuée. Les 2 solutions sont alors jointes.

Les solutions sont évaporées sous pression réduite à des températures situées entre 40°C et 100° C jusqu'à obtention d'une poudre. On peut également lors de l'opération de concentration, ajouter un solvant à haut point d'ébullition comme la glycérine, le propylène glycol, le butylène glycol ou le transcutol.

Dans ce cas, l'évaporation est menée jusqu'à évaporation complète de l'alcool de C₁ à C₄ et de l'acétone et jusqu'à des proportions eau-solvant de haut point d'ébullition variant de 0-100 à 80-20. Les teneurs en matière sèche de ces extraits liquides varient de 15 à 1 %. Ces extraits sont filtrés si nécessaire.

Les différents extraits de Myrte sont dosés pour leur teneur en polyphénols par dosage colorimétrique avec le réactif de Folin Ciocalteu. Les teneurs varient de 5 à 40 % par rapport à la matière sèche de l'extrait.

La teneur en flavonoïdes totaux est dosée par absorption dans l'ultraviolet à 385 nm après réaction avec une solution alcoolique de chlorure d'aluminium. Les teneurs en flavonoïdes varient de 0,5 à 5 %.

On indiquera ci-après à titre d'exemples non limitatifs différents modes de mise en oeuvre d'extraction de Myrte.

Exemple 1 :

100 kg de feuilles et fruits secs de Myrte sont broyés puis extraits par 700 kg d'éthanol à 50%. L'extraction est réalisée sous reflux pendant 1 heure et sous agitation. Les solutions sont récupérées après filtration, puis

concentrées sous pression réduite à 60 ° C. Lors de la concentration, on rajoute 200 kg de propylène glycol, la concentration est menée jusqu'à l'alimentation d'une solution pesant 220 kg. La teneur en matière sèche se situe entre 8 et 12 %, celle des polyphénols par rapport à la matière sèche entre 20 et 40 %, celle des flavonoïdes par rapport à la matière sèche, entre 1,5 et 3,5 %.

Exemple 2 :

10 1 kg de feuilles sèches, broyées, est extrait par 10 kg de méthanol pendant 12 h. La solution méthalonique est concentrée sous vide à 60 ° C puis séchée. L'extrait sec est broyé. La poudre titre entre 30 et 40 % en polyphénols et entre 3 et 4 % de flavonoïdes.

Exemple 3 :

15 10 kg de feuilles et fruits broyés sont extraits par un mélange eau-éthanol -80-20 sous reflux et sous agitation pendant 3 heures. La solution obtenue est essorée puis filtrée. Sa teneur en polyphénols par rapport à la matière sèche se situe entre 5 et 10 %. Les flavonoïdes varient de 0,5 à 1,5 %.

20 Les compositions selon la présente invention contiennent de préférence des associations binaires d'extrait de Myrte avec un antifongique.

25 Selon un aspect de l'invention, les compositions antifongiques à usage dermocosmétique contiennent au moins une association synergique d'extrait de Myrtus et d'un sel de N hydroxypyridone et plus particulièrement le sel d'éthanolamine de l'Octopirox® (piroctone olamine).

30 Des associations particulièrement avantageuses sont obtenues pour des associations dans lesquelles le rapport extrait de Myrte / sel d'Octopyrox® est compris entre 1 et 20. De préférence, le sel de N hydroxypyridone est un sel d'éthanolamine.

Selon un autre aspect, les compositions selon l'invention contiennent une association synergique d'extrait de Myrtus et d'un sel de pyrithione, comme par exemple le zinc pyrithione.

35 On utilisera notamment ce sel avec un rapport des concentrations Extrait de Myrte/ zinc pyrithione compris entre 1 et 1000.

Enfin, certains excipients présentent des activités antifongiques intrinsèques tels les tensio-actifs dérivés de l'acide undécylenique.

Les rapports des concentrations optimaux entre l'extrait de Myrtus et l'undécylenyl sulfosuccinate de sodium sont de préférence compris entre 1 et 3.

De plus, les excipients actifs formulés à leur valeur d'excipient c'est-à-dire de l'ordre de 2 à 5 % présentent des propriétés naturellement fongicides avec des cinétiques d'activité rapides. Ainsi, on obtient non seulement une synergie par le jeu de l'optimisation des rapports de concentration comme précédemment décrite, mais une potentialisation en terme de vitesse d'efficacité se rapprochant de la fongicidie.

En effet, le temps mis pour faire chuter la population de *P.ovale* d'un Logarithme décimal ou Decimal Value (D.Value) est diminué de moitié lorsque 0,3 % d'extrait de Myrte et 2 % d'undécylenyl sulfosuccinate de sodium sont associés comme illustré à la figure unique annexée.

Ces activités ont été testées sur la levure *Pityrosporum ovale* (souche sauvage obtenue en milieu hospitalier - CHU Toulouse Rangueil, France).

La mesure de l'activité des associations a été effectuée par le calcul de l'index FIC.

La synergie peut être mise en évidence par le calcul des index FIC (Fractional Inhibitory Concentration) des produits. Pour cela, on mesure la valeur de la CMF (ou Concentration Minimale Fongistatique), des principes actifs à tester vis-à-vis du germe.

Le FIC d'un produit A est défini comme :

$$FIC_A = \frac{CMF \text{ du produit A en association}}{CMF \text{ du produit A seul}}$$

L'association de deux produits A et B est synergique si la somme FIC des rapports ($FIC_A + FIC_B$) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FIC est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs de FIC comprises entre 0,75 et 1, 1 et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2 ; au-delà, l'association est notée antagoniste.

Par exemple, l'undécylsulfosuccinate de sodium nécessite une concentration moyenne de 0,01 % au lieu de 0,02 % (gain de 100 %) et il ne faut que 0,02 % d'extrait de Myrte au lieu de 0,04 % (gain de 100 %).

Ces résultats confirment l'intérêt d'associer l'extrait de Myrte aux différents antifongiques cités:

Exemples de FIC Index :

5

Produit	Seul	Associé	FIC	FIC Index
Extrait Myrte	0,04 %	0,02 %	0,5	
Undécyl sulfocuccinate de sodium	0,02 %	0,01 %	0,25	0,75

10

15

Produit	Seul	Associé	FIC	FIC Index
Extrait Myrte	0,04 %	0,02 %	0,5	
Piroctone olamine	0,005 %	0,0012 %	0,25	0,75

10

20

Produit	Seul	Associé	FIC	FIC Index
Extrait Myrte	0,04 %	0,01 %	0,23	
Zn pirithione	0,00025 %	0,00006 %	0,25	0,48

25

D'autres molécules antifongiques associées à l'extrait de Myrte sont

susceptibles de présenter un comportement synergique, par exemple, certains conservateurs, les dérivés imidazolés.

Le matériel et la méthode utilisés pour conduire cette expérimentation sont mentionnés ci-après :

30 **Matériel :**

Souche : *Pityrosporum ovale* (sauvage)

Milieu de culture : Bouillon et gélose Dixon

Neutralisant : Bouillon Trypticase soja supplémenté avec 10 % de Tween 80.

Des dilutions séries en bouillon Dixon supplémenté par une gamme d'antifongique permettant d'obtenir la Concentration Minimale Fongistatique (CMF) de l'antimicrobien vis-à-vis du germe-test et ceci après 72 h de culture à 32°C.

5 Le croisement d'une gamme de deux produits centrés au niveau des deux CMF permet d'obtenir une nouvelle CMF des deux produits associés. La méthode décrite est la méthode de l'échiquier.

Les produits sont préparés extemporanément dans différents excipients pour lesquels la non activité antifongique a été vérifiée au 10 préalable.

- piroctone-olamine = solution aqueuse à 0,05 %
- pyrithione zinc = solution acqueuse au 1/100 de la solution mère à 0,5 %
- sulfosuccinate sodique
15 de l'acide undécylénique = solution aqueuse à 5 %.

On mentionnera ci-après quelques exemples de formulations des compositions capillaires conformes à la présente invention.

Exemple A : SHAMPOOING

20	EXTRAIT DE MYRTE	5 g
	ACIDE SALICYLIQUE	1 g
	ALKYLETHER SULFATE DE SODIUM	10 g
	COCAMIDOPROPYL BETAINE	3 g
	DIETHANOLAMIDE D'ACIDES GRAS	1 g
25	ESSENCE DE GIROFLE	0,05 g
	PIROCTONE-OLAMINE	0,80 g
	LAURAMINE OXYDE	0,3 g
	MYRISTAMINE OXYDE	0,5 g
	EAU PURIFIEE QSP	100 ml

30

Exemple B : SHAMPOOING

	EXTRAIT DE MYRTE	3 g
	UNDECYLENYL SULFOSUCCINATE DE SODIUM	0,5 à 2 g
	ACIDE SALICYLIQUE	1 g
35	ALKYLETHER SULFATE DE SODIUM	10 g
	ALKYL POLYGLUCOSIDE	4 g
	COCAMIDOPROPYL BETAINE	1,5 g
	DIETHANOLAMINE D'ACIDES GRAS	2 g
	DIMETHICONE COPOLYOL	1 g
40	POLYMERE POLYGLYCOL POLYAMINE	1 g

PARFUM	QS	
EAU PURIFIEE	QSP	100 ml

Exemple C : SHAMPOOING

5	EXTRAIT DE MYRTE	5 g
	ZINC PYRITHIONE PUR	1 g
	ACETAMIDE MEA	0,5 g
	ALKYL POLYGLUCOSIDE	7 g
	LAURYLETHERSULFATE DE SOUDE	15 g
10	LIPOPROTEINES DE BLE	8 g
	LAURYL AMIDE BETAINE	2 g
	GLUTAMATE DOE/20	3 g
	GOMME XANTHANE	0,4 g
	DIETHANOLAMIDE D'ACIDES GRAS	1 g
15	ESSENCE DE GIROFLE	0,05 g
	EAU PURIFIEE	QSP
		100 ml

Exemple D : LOTION ANTIPELICULAIRE

20	EXTRAIT DE MYRTE	0,5 g
	PIROCTONE-OLAMINE	0,02 g
	DIMETHICONENE COPOLYOL	0,20 g
	EXTRAIT DE CAPUCINE	0,50 g
	ALCOOL 95 %	53 g
	PARFUM	QS
25	EAU PURIFIEE	QSP
		100 ml

Exemple E - BAUME RINCE ANTIPELICULAIRE

30	EXTRAIT DE MYRTE	5 g
	UNDECYLINATE DE ZINC	1 g
	ACIDE SALICYLIQUE	0,5 g
	STEARAMINE OXYDE	3 g
	LAURAMINE OXYDE	1 g
	ACIDE CHLORHYDRIQUE ET	
	CHLORURE DE POTASSIUM	QS
35	LACTAMIDE MEA	0,50 g
	PARFUM	QS
	EAU PURIFIEE	100 ml

Légende de la figure unique

- | | |
|--|-------------|
| (1) Extrait de myrte | 0,3 % |
| (2) Undécyl = undécylényl sulfosuccinate de sodium | 2 % |
| (3) Association (myrte + undécyl) | 0,3 % + 2 % |

REVENDICATIONS

1. Composition dermatologique et/ou cosmétologique caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte associé à un agent antifongique.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent antifongique est choisi parmi la piroctone-olamine, le zinc pyrithione, les dérivés de l'acide undécylénique et en particulier les undécylényl sulfosuccinates, notamment les undécylényl sulfosuccinates de sodium et de zinc.
- 10 3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et de la piroctone-olamine dans un rapport pondéral compris entre 1 et 20.
4. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et du zinc pyrithione dans un rapport pondéral compris entre 1 et 1000.
- 15 5. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et de l'undécylényl sulfosuccinate de sodium dans un rapport pondéral compris entre 1 et 3.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle répond à la formulation suivante :
- 20 Extrait de Myrte 3 - 5 g
Undécylényl sulfosuccinate de sodium 1 - 2 g
Acide salicylique 0,5 - 2 g
Alkyléther sulfate de sodium 10 - 15 g
25 Cocamidopropyl bétaine 1 - 5 g
Diéthanolamine d'acides QSP 100 ml

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 9 mai 1997 (09.05.97); revendication 7 ajoutée; autres revendications inchangées (1 page)]

1. Composition dermatologique et/ou cosmétologique caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte associé à un agent antifongique.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent antifongique est choisi parmi la piroctone-olamine, le zinc pyrithione, les dérivés de l'acide undécylénique et en particulier les undécylényl sulfosuccinates, notamment les undécylényl sulfosuccinates de sodium et de zinc.
- 10 3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et de la piroctone-olamine dans un rapport pondéral compris entre 1 et 20.
4. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et du zinc pyrithione dans un rapport 15 pondéral compris entre 1 et 1000.
5. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait de Myrte et de l'undécylényl sulfosuccinate de sodium dans un rapport pondéral compris entre 1 et 3.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle 20 répond à la formulation suivante :

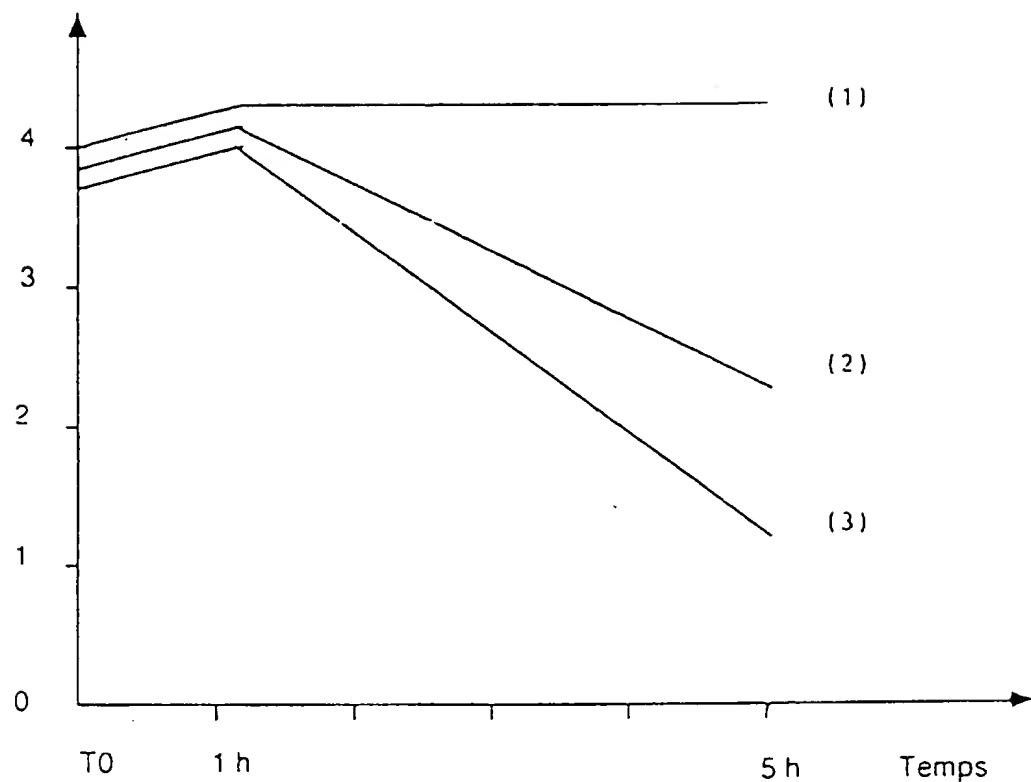
	Extrait de Myrte	3 - 5 g
	Undécylényl sulfosuccinate de sodium	1 - 2 g
	Acide salicylique	0,5 - 2 g
	Alkyléther sulfate de sodium	10 - 15 g
25	Cocamidopropyl bétaine	1 - 5 g
	Diéthanolamine d'acides QSP	100 ml

7. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 6 pour la fabrication d'un médicament ou d'un produit cosmétique actif contre le Pityrosporum ovale, responsable des pellicules.

30

FEUILLE MODIFIEE (ARTICLE 19)

1 / 1

Levures
(Log 10)FIGURE UNIQUE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/01796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 96 40180 A (PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE) 19 December 1996 cited in the application see the whole document ---	1-6
X	BULL. FAC. PHARM. (CAIRO UNIVERSITY), vol. 27, no. 1, 1989, pages 101-103, XP000577840 G.A. EL HOSSARY: "Phytochemical study of the leaves of Myrtus communis L. grown in Egypt" see page 102 ---	1-6 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 1997	11.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (-31-70) 340-3016	Authorized officer Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte mal Application No
PCT/FR 96/01796

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. ETHNOPHARMACOL., vol. 13, no. 2-3, 1986, pages 167-174, XP002010595 F. TAMMARO: "Plants used in phytotherapy, cosmetics and dying in the Pramanda district (Epirus, North-West Greece)" see page 172 ---	1-6
A	G. GARNIER ET AL.: "Ressources Médicinales de la flore française, Tome II" 1961 , VIGOT FRERES , PARIS XP002010596 see page 848 - page 850 ---	1-6
A	FR 2 296 401 A (C. BELAYCH) 30 July 1976 see the whole document ---	1-6
A	DE 44 01 274 A (ROOYAN BEHDASHT CO) 20 July 1995 see page 4-6; claims 1,5 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 96/01796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640180 A	19-12-96	FR 2735026 A	13-12-96
FR 2296401 A	30-07-76	NONE	
DE 4401274 A	20-07-95	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

	Dem Internationale No PCT/FR 96/01796
--	--

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K35/78 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE
--

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
---	--

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 96 40180 A (PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE) 19 Décembre 1996 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-6
X	BULL. FAC. PHARM. (CAIRO UNIVERSITY), vol. 27, no. 1, 1989, pages 101-103, XP000577840 G.A. EL HOSSARY: "Phytochemical study of the leaves of Myrtus communis L. grown in Egypt" voir page 102 ---	1-6 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'iniquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27 Février 1997

11.03.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Orviz Diaz, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den	Internationale No
PCT/FR 96/01796	

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	J. ETHNOPHARMACOL., vol. 13, no. 2-3, 1986, pages 167-174, XP002010595 F. TAMMARO: "Plants used in phytotherapy, cosmetics and dying in the Pramanda district (Epirus, North-West Greece)" voir page 172 ---	1-6
A	G. GARNIER ET AL.: "Ressources Médicinales de la flore française, Tome II" 1961 , VIGOT FRERES , PARIS XP002010596 voir page 848 - page 850 ---	1-6
A	FR 2 296 401 A (C. BELAYCH) 30 Juillet 1976 voir le document en entier ---	1-6
A	DE 44 01 274 A (ROOYAN BEHDASHT CO) 20 Juillet 1995 voir page 4-6; revendications 1,5 -----	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No
PCT/FR 96/01796

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9640180 A	19-12-96	FR 2735026 A	13-12-96
FR 2296401 A	30-07-76	AUCUN	
DE 4401274 A	20-07-95	AUCUN	